

NANOPARTÍCULAS DE PLATA COMO ADITIVO EN DIETAS PARA LECHONES EN TRANSICIÓN

La adición de plata metálica puede mejorar los índices de transformación, mientras que su deposición en tejidos y su excreción en purines son mínimos comparados con compuestos como el cinc.



Manuel Fondevila¹, Gabriel de la Fuente²

¹Departamento de Producción Animal y Ciencia de los Alimentos, Instituto Agroalimentario de Aragón (IA2), Universidad de Zaragoza-CITA, mfondevila@unizar.es ²Departament de Ciència Animal, Universitat de Lleida-Agrotecnio Center, Lleida, gfuente@ca.udl.cat

LA PLATA COMO COMPUESTO ANTIMICROBIANO

El uso de aditivos en la alimentación de lechones en transición es una práctica habitual para mejorar su adaptación fisiológica a las dietas sólidas, mantener un correcto estado sanitario posdestete y garantizar un correcto inicio del ciclo productivo. Pero la reducida magnitud y gran variabilidad de la respuesta a los productos actuales no garantizan su efectividad, por lo que la búsqueda de alternativas a los antibióticos promotores de crecimiento, prohibidos en la Unión Europea por su riesgo sanitario, continúa. Entre las alternativas actuales constatadas como más eficientes se incluyen metales como el cobre y el cinc pero, dada su considerable retención tisular y su potencial contaminante, la dosificación de estos compuestos se limita a la satisfacción de las necesidades en oligoelementos.

Los compuestos de plata han sido utilizados históricamente para controlar la proliferación microbiana. Con este fin, se emplean actualmente compuestos de plata en numerosos campos sanitarios, como en odontología, tratamientos frente a quemaduras, recubrimiento de catéteres y material quirúrgico, o purificación de aguas. Tradicionalmente, la plata se ha empleado en forma de sales, generalmente nitratos, sulfatos o cloruros, pero esta forma iónica es más inestable y tiene un mayor riesgo de toxicidad a nivel tisular que la forma metálica. Por contra, la presentación de plata metálica en forma coloidal o como nanopartículas (NanoAg, con menos de 100 nm de diámetro) es más estable, poco absorbible y con un mayor efecto antimicrobiano (Baker *et al.*, 2005), lo que ha justificado su estudio como potencial modulador de la microbiota en el tracto digestivo.

Aparentemente, los mecanismos de acción antimicrobiana de la plata son diversos y pueden desajustar la cadena respiratoria, alterar las funciones de membrana o alterar los ácidos nucleicos e inhibir la replicación celular. Se ha demostrado que tiene una actividad antimicrobiana selectiva, probablemente relacionada con la estructura de la membrana bacteriana, y los estudios relacionados con el papel de NanoAg en tratamientos cicatrizantes indican su potencial antiinflamatorio. Además, por su similitud con el cinc y el cobre, pueden esperarse respuestas relacionadas con el estado inmunitario, la actividad enzimática digestiva y la morfología intestinal. Así, se podría extrapolar el efecto positivo que tiene el cinc sobre la reducción posdestete de la altura de las vellosidades intestinales y la actividad metabólica pancreática.

Los mecanismos de acción antimicrobiana de la plata pueden desajustar la cadena respiratoria, alterar las funciones de membrana o los ácidos nucleicos, e inhibir la replicación celular.

Como con otros metales, existe el riesgo potencial de un efecto citotóxico. En humanos, el consumo prolongado de altas dosis de plata en tratamientos homeopáticos se ha asociado con argiria; se trata de un proceso con escasa sintomatología que cursa con acumulaciones en piel y ojos, problemas más bien cosméticos, y retenciones en otros órganos como el hígado. Wadhwa y Fung (2005) no observaron alteraciones fisiológicas en órganos de pacientes con argiria, incluso con ingestiones diarias de 650 mg de plata iónica durante 10 meses (correspondiente a una ingestión total de 195 g de plata), y según Brandt *et al.* (2005), la dosis mínima para causar argiria generalizada en humanos es de 4-5 g de plata. Estudios en animales como modelo humano con

dosis entre 95 y 300 mg/kg durante 18 semanas provocó descensos del peso en ratones (Rungby y Dansher 1984) y pavos (Jensen *et al.*, 1974).

USO DE PLATA EN ALIMENTACIÓN ANIMAL

En los años 50, la plata en forma coloidal se utilizaba como aditivo zootécnico en alimentación de pollos, pero en ese momento su alto coste le impidió competir con el auge de los antibióticos. Hoy en día, el desarrollo tecnológico en el procesado industrial de nanopartículas le otorga un interés potencial como aditivo. Sin embargo, hay poca información disponible respecto a los efectos de su utilización en alimentación animal. En codornices, Sawosz *et al.* (2007) no observaron un efecto manifiesto de la plata coloidal sobre la concentración bacteriana intestinal, pero sí un aumento de las bacterias acidolácticas con la inclusión de 25 mg/kg, y un efecto sobre la concentración plasmática de inmunoglobulinas (Pineda *et al.*, 2012).

En estudios llevados a cabo por el grupo de investigación del Departamento de Producción Animal y Ciencia de los Alimentos de la Universidad de Zaragoza, la inclusión de NanoAg ha mostrado efectos en la biodiversidad microbiana, con repercusión sobre los rendimientos productivos. En condiciones *in vitro* (Fondevila *et al.*, 2009), niveles crecientes (de 0, 25, 50 o 100 mg/kg) promovieron un descenso lineal en la concentración de coliformes, con riesgo potencial de patogenicidad, mientras que no se vio afectada la concentración de lactobacilos, que compiten con la proliferación de patógenos y reducen su virulencia (Blomberg *et al.*, 1993). Dicha tendencia a la reducción de coliformes fue también observada *in vivo* en lechones destetados de 5 a 20 kg, con la adición de 20 y 40 mg/kg de NanoAg adsorbidos en sepiolita como vehiculante, junto con un descenso en la concentración del grupo microbiano *Clostridium perfringens* y *Clostridium Histolyticum*, con la dosis de 20 mg/kg. Recientemente, se han observado descensos en la concentración ileal de los grupos *Clostridia*, *Pasteurellaceae* y *Enterobacteriaceae*, bacterias potencialmente patógenas, y un aumento de *Lactobacillus* (figura 1; Suárez-Belloch *et al.*, 2016), así como diferencias en la biodiversidad microbiana, tanto a nivel ileal como cecal, con la adición de 20 mg/kg NanoAg en el pienso de lechones destetados (figura 2; de la Fuente *et al.*, 2018).

Los resultados productivos de la inclusión de NanoAg en el pienso de lechones en transición es variable (tabla 1): Fondevila *et al.* (2009) observaron un aumento del 26 % en el crecimiento diario de los lechones en 5 semanas de transición, asociado a una dosis de 20 mg/kg respecto a un pienso control no suplementado. Sin embargo, trabajos posteriores (Gonzalo *et*

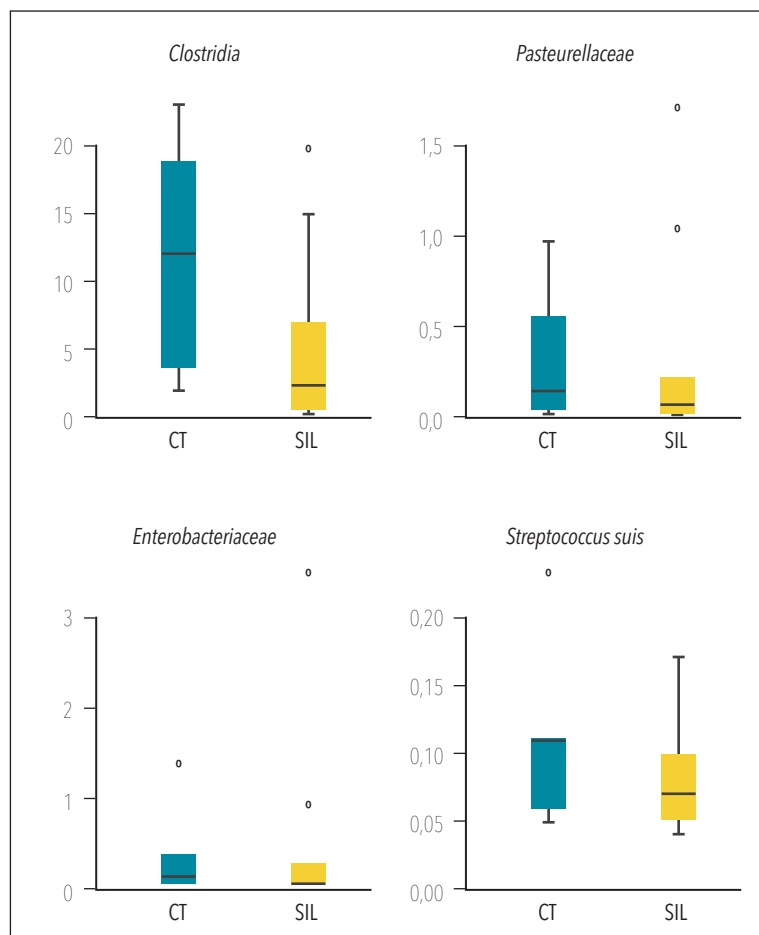


FIGURA 1. Abundancia relativa (% sobre el total) de bacterias potencialmente patógenas en el íleon de lechones destetados suplementados (SIL) o no (CTR) con NanoAg durante 14 días (Suárez-Belloch *et al.*, 2018).

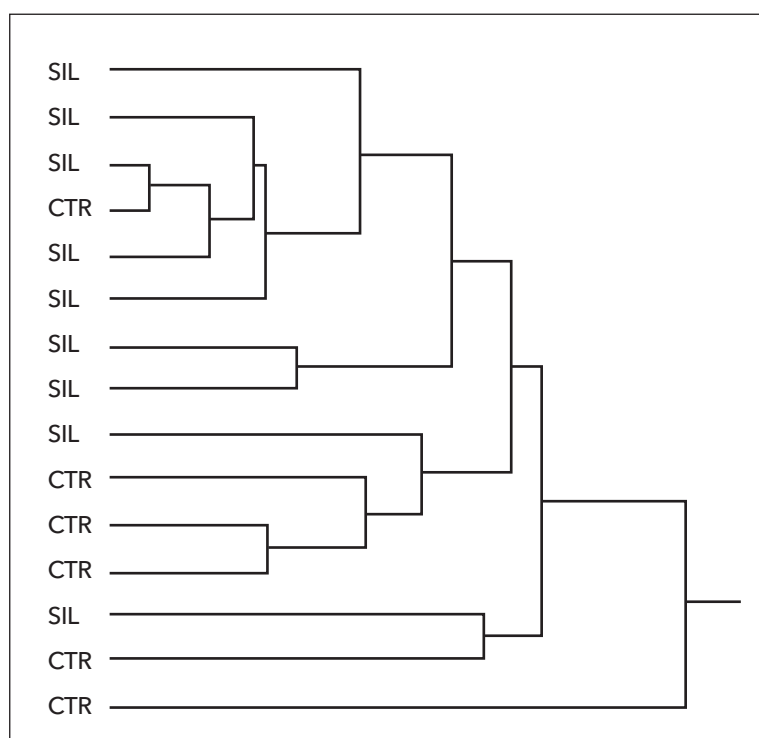


FIGURA 2. Dendrograma mostrando la distancia en la diversidad microbiana a nivel género en el íleon de lechones destetados suplementados (SIL) o no (CTR) con NanoAg durante 14 días (de la Fuente *et al.*, 2018).

TABLA 1. Efecto de la inclusión de nanopartículas de plata metálica (nanoAg) sobre los resultados productivos de ganado porcino

CONDICIONES EXPERIMENTALES	DOSIS NANOAG (MG/KG)	INGESTIÓN (G/D)	CRECIMIENTO (G/D)	ÍNDICE DE CONVERSIÓN (KG/KG)	REFERENCIA
Lechones de 28 a 35 días (n=5)	0	162	107	-	Fondevila <i>et al.</i> (2009)
	20	143	122		
	40	177	157		
	e.e.m.	--	41,3		
Lechones de 35 a 42 días (n=5)	0	253	314	-	Fondevila <i>et al.</i> (2009)
	20	313	393		
	40	365	461		
	e.e.m.	--	36,4		
Lechones de 21 a 35 días en corrales de 4 animales (n=6)	0	154	66	2,13	Fondevila <i>et al.</i> (2009)
	20	189	102	1,95	
	40	148	93	1,70	
	e.e.m.	8,5	11,0	0,196	
Lechones de 35 a 56 días en corrales de 4 animales (n=6)	0	527	337	1,56	Fondevila <i>et al.</i> (2009)
	20	670	375	1,80	
	40	630	347	1,82	
	e.e.m.	32,3	21,2	0,050	
Cerdos de 21 a 147 días en corrales de 2 animales (n=6)	0	1737	684	2,53	Gonzalo <i>et al.</i>
	20	1638	677	2,42	
	40	1734	693	2,50	
	e.e.m.	46,9	16,8	0,029	

e.e.m.: error estándar de la media.

al., citado por Fondevila, 2010; Suárez-Belloch *et al.*, sin publicar) no observaron una respuesta productiva, tal vez debido a que la respuesta productiva a aditivos que mejoran el estado sanitario de los animales es en general inversamente proporcional a la calidad medioambiental del alojamiento (Cromwell 1995). Sin embargo, en ambos experimentos se observó una mejora en el índice de transformación que apunta hacia una reducción en los costes de producción.

Una vez asumido su potencial de respuesta, otro aspecto importante para verificar el potencial de uso de un aditivo es hasta qué punto puede amenazar a la salud del consumidor. En el caso del cinc, inclusiones entre 2.500 y 3.000 mg/kg de pienso en dietas posdestete promovieron retenciones en hígado de entre 220 a 445 mg/kg (Jensen-Waern *et al.*, 1998; Carlson *et al.*, 1999; Zhang y Guo, 2007). En el estudio llevado a cabo por Fondevila *et al.* (2009) no se observó retención de plata a nivel muscular o renal en lechones a final de la transición después de recibir 20 o 40 mg/kg de NanoAg, y se detectaron concentraciones de solo 0,44 y 0,84 mg/kg en hígado. Recientemente, estos resultados han sido refrendados por Abad-Álvaro *et al.* (en evaluación), aunque las concentraciones de plata retenida en hígado al final de la transición fueron hasta cinco veces más altas (de 2,2 a 2,8 mg/kg). Aún con todo, estas retenciones tisulares de plata son más de 100 veces inferiores a las referidas por la inclusión de cinc. En un experimento similar, la ausencia de retención de

plata en músculo y riñón fue también observada por Gonzalo *et al.* (citado por Fondevila 2010); además, después de la ingestión de un pienso libre de plata desde el final de la transición hasta los 90 kg de peso, no se detectó presencia de plata en hígado.

Por otra parte, considerando la dosis de plata asumida como adecuada para obtener resultados productivos y fisiológicos (entre 20 y 40 mg/kg pienso), y teniendo en cuenta que se planifica su utilización únicamente durante el periodo de transición posdestete, el potencial contaminante de la excreción de plata a través de los purines puede considerarse bajo respecto al del cinc y cobre. Con 20 mg NanoAg por kg de pienso, la excreción fecal de plata detectada por Abad-Álvaro *et al.* (en evaluación) osciló entre 114 y 142 mg/kg. En cualquier caso, el potencial impacto medioambiental de la utilización de NanoAg en alimentación animal debe ser claramente especificado para justificar su inocuidad.

Agradecimientos

Este trabajo está vinculado al Proyecto OUTBIOTICS (POCTEFA-EFA 183-16), financiado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional Interreg POCTEFA 2014-2020. Se agradece el apoyo de Laboratorios ENOSAN en la realización de experimentos relacionados con el uso de nanopartículas de plata.

Bibliografía disponible en www.albeitar.grupoasis.com/bibliografias/plata226.doc